

ISSN 2181-337X

# EURASIAN JOURNAL OF OTORHINOLARYNGOLOGY - HEAD AND NECK SURGERY

Volume 4 • Issue 1

**2025**



SCIENTIFIC  
INNOVATIONS

[ejohns.scinnovations.uz](http://ejohns.scinnovations.uz)



## ОЦЕНКА ПРОЦЕССА АПОПТОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ: ВЛИЯНИЕ НА ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С ИММУННЫМ ОТВЕТОМ

Лутфуллаев Г.У.<sup>1</sup>, Кобилова Ш.Ш.<sup>1</sup>, Мадаминова Н.Э.<sup>2</sup>, Бойназарова Н.Т.<sup>3</sup>, Адашев М.Т.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Самаркандский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Андижанский государственный медицинский институт

<sup>3</sup>Термезский филиал Ташкентской медицинской академии

**Аннотация.** Хронический тонзиллит — это стойкое воспаление ткани миндалин, которое возникает из-за рецидивирующих острых или субклинических инфекций. Рецидивирующее и хроническое воспаление небных миндалин иногда приводит к гипертрофии. Апоптоз обеспечивает важный баланс между лимфоцитами в лимфоидной ткани миндалин. Целью данного исследования является изучение апоптоза при заболеваниях миндалин.

**Ключевые слова:** хронический тонзиллит, апоптоз, миндалины, гипертрофия миндалин.

### Для цитирования:

Лутфуллаев Г.У., Кобилова Ш.Ш., Мадаминова Н.Э., Бойназарова Н.Т., Адашев М.Т. Оценка процесса апоптоза при хроническом тонзиллите: влияние на патогенез заболевания и его взаимосвязь с иммунным ответом.

*Евразийский журнал оториноларингологии - хирургии головы и шеи.* 2025;4(1): 10–16

<https://doi.org/10.57231/j.ejohns.2025.4.1.002>

## ASSESSMENT OF THE APOPTOSIS PROCESS IN CHRONIC TONSILLITIS: ITS IMPACT ON THE DISEASE PATHOGENESIS AND ITS INTERRELATIONSHIP WITH THE IMMUNE RESPONSE

Lutfullaev G.U.<sup>1</sup>, Kobilova Sh.Sh.<sup>1</sup>, Madaminova N.E.<sup>2</sup>, Boynazarova N.T.<sup>3</sup>, Adashev M.T.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Samarkand State Medical University

<sup>2</sup>Andijan State Medical Institute

<sup>3</sup>Termez branch of Tashkent Medical Academy

**Abstract.** Chronic tonsillitis is a persistent inflammation of the tonsil tissue caused by recurrent acute or subclinical infections. Recurrent and chronic inflammation of the palatine tonsils sometimes leads to hypertrophy. Apoptosis plays a crucial role in maintaining a balance between lymphocytes in the lymphoid tissue of the tonsils. The aim of this study is to investigate apoptosis in tonsil diseases.

**Keywords:** chronic tonsillitis, apoptosis, tonsils, tonsil hypertrophy.

### For citation:

Lutfullaev G.U., Kobilova Sh.Sh., Madaminova N.E., Boynazarova N.T., Adashev M.T. Assessment of the apoptosis process in chronic tonsillitis: its impact on the disease pathogenesis and its interrelationship with the immune response.

*Eurasian Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery.* 2025;4(1): 10–16

<https://doi.org/10.57231/j.ejohns.2025.4.1.002>

### ВВЕДЕНИЕ

Иммунологические реакции в миндалинах могут привести к гипертрофии и хронической инфекции. Хронический тонзиллит — это стойкое воспаление, возникающее вследствие рецидивирующего острого тонзиллита или субклинических инфекций. Хронический тонзиллит — это клинический диагноз, основанный на истории тонзиллита и боли в горле, возникающих 3–4 раза в год, которые не поддаются эффективному антибактериальному лечению [1]. Гипертрофия

миндалин развивается в результате гиперплазии паренхимы или фибриноидной дегенерации, что приводит к обструкции крипт. Однако хроническая инфекция также может привести к атрофии.

Этиология гипертрофии лимфоидной ткани миндалин точно не установлена, однако диета, генетика и гуморальные изменения могут играть роль [2]. Кроме того, причины гипертрофии миндалин и влияние рецидивирующего тонзиллита на состав иммунных клеток до сих пор не полностью ясны [3].

Апоптоз — это морфологическое инволюционное изменение, вызванное программой клеточной гибели, ассоциированное с запрограммированной клеточной смертью. Апоптоз, индуцированный антигеном Fas и гибель иммунных клеток в лимфоидных тканях, происходит через апоптотические механизмы. Количество апоптотических клеток в миндалинах выше у взрослых, чем у детей. Апоптоз может быть связан с морфологическими и иммунологическими инволюциями миндалин [4]. Генеральный центр лимфоидных тканей играет важную роль как в клеточной пролиферации, так и в клеточной гибели. Апоптоз — это результат запрограммированной, а не патологической клеточной смерти, и он играет важную роль в поддержании иммунитета и развитии жизни [5]. Апоптоз встречается редко в незрелых типах генеральных центров, но в избыточном количестве — в зрелых типах. Апоптоз выполняет важную функцию в генеральном центре миндалины [6]. Количество лимфоцитов в миндалинах и их роль в иммунном ответе зависит от их пролиферации и миграции. Апоптоз обеспечивает баланс среди лимфоцитов. Таким образом, стимулированные аутоагрессивные Т-лимфоциты с низкой специфичностью удаляются из организма [7,8]. Апоптоз играет роль в продолжении иммунного ответа, обеспечивая гомеостаз лимфоцитов в нормальной тканевой структуре миндалин, а также в патологических состояниях, таких как гипертрофия и хроническая инфекция. Апоптоз регулирует баланс митоза, чтобы защитить ремоделирование ткани и клеточный гомеостаз в процессе развития. Поэтому он играет важную роль в контроле тканевой гиперплазии, уравновешивая количество лимфоцитов [7]. Необходимо поддержание баланса между апоптозом и пролиферацией в нормальной лимфоидной ткани для поддержания постоянного общего числа лимфоцитов [9]. Апоптоз регулирует продолжительность жизни воспалительных клеток. Следовательно, увеличение или уменьшение апоптоза определяет ход воспалительного процесса. Снижение апоптоза приводит к хроническому воспалению и увеличению тяжести заболевания. Кучера и соавт. [10] показали, что пролиферация и клеточная гибель в основном затрагивали В-клетки при хроническом воспалении. Апоптоз в иммунной системе и в лимфоцитах был широко

изучен; однако в литературе есть только одно исследование, посвященное апоптозу при заболеваниях миндалин [7].

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании приняли участие 45 пациента с клиническим диагнозом хронического тонзиллита и гипертрофии миндалин. Их возраст варировал от 2 до 16 лет, средний возраст составил 6 лет. 25 пациента были мужчинами, 20 — женщинами. Пациенты с системными заболеваниями и другими отоларингологическими проблемами в исследование не включались. Размер миндалин определялся по системе Фридмана, как стадия 1, 2, 3 и 4 [11]. Тонзиллэктомия проводилась под общим наркозом с использованием метода диссекции. Пациенты с симптомами и признаками рецидивирующего острого тонзиллита, рецидивирующей боли в горле, неприятного запаха изо рта и размером миндалин 1 и 2 стадии были отнесены к группе хронического тонзиллита ( $n = 24$ ). Пациенты с симптомами и признаками храпа, дыхания с открытым ртом, в дополнение к вышеуказанным симптомам и признакам, и размером миндалин 3 и 4 стадии были отнесены к группе гипертрофии миндалин ( $n = 21$ ). Ткани миндалин были отправлены в формалиновый раствор в отделение гистологии и эмбриологии для исследования апоптоза. Апоптоз был оценен в различных компонентах ткани миндалины.

Все пациенты были оперированы амбулаторно. После операционных осложнений не было. Пробирки с тканями в 10% растворе формалина были обработаны сериями различных концентраций этанола и ксилола. Затем они были переведены в парафин, и были подготовлены парафиновые блоки. Срезы толщиной 4–5 мм были получены. Апоптоз определяли методом «TdT-dUTP nick-end-labeling» (TUNEL) с использованием набора Apop-Tag1 Plus Peroxidase Kit (In Situ Apoptosis Detection Kit, Chemicon (Millipore), Биллерика, Массачусетс, США), согласно инструкции по применению.

Апоптоз оценивался в наиболее интенсивно окрашенных участках с использованием световой микроскопии при увеличении  $\times 400$  (Leica DMR, Вецлар, Германия). Апоптотические клетки подсчитывались согласно критериям Керра 1972 года [12]: коричневая окраска, морфологическое

конденсирование и фрагментация ядра, овальной или круглой формы с узким до плотного цитоплазматического ободка. Три различных области в каждом микроотделе были оценены для каждого образца, и вычислялось их среднее значение.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среднее количество апоптотических клеток в разных стадиях миндалин показано в таблице 1. Различия не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ). Стадии 1 и 2 были объединены в группу хронического тонзиллита, а стадии 3 и 4 — в группу гипертрофии миндалин. Количество апоптотических клеток в этих группах показано в таблице 2. Различия не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).

Возраст шести лет был использован в качестве порогового для сравнения апоптоза в ткани миндалин. Сравнение апоптоза в ткани миндалин между группами хронического тонзиллита и гипертрофии миндалин у пациентов до и после 6 лет. Различия не были статистически значимыми для пациентов до 6 лет, однако для пациентов старше 6 лет различия были статистически значимыми.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Тонзиллэктомия является одной из наиболее часто выполняемых операций в оториноларингологической практике. Одними из наиболее частых показаний для тонзиллэктомии являются гипертрофия миндалин и хронический тонзиллит [13]. Патологические признаки хронического тонзиллита и гипертрофии миндалин не различаются; оба заболевания гистопатологически рассматриваются как реактивная лимфоидная гиперплазия. Иммунологические параметры, генетическая предрасположенность и местная дисфункция лимфоцитов, похоже, играют роль в этиологии рецидивирующего тонзиллита и гипертрофии миндалин [14]. Несколько исследований показали, что эти заболевания развиваются в результате гипофункции местного и системного иммунитета [15, 16]. Бьялюх и соавт. [17] указали, что между хроническим тонзиллитом и рецидивирующим тонзиллитом нет гистопатологических различий, и они признали инфильтрацию лимфоцитами эпителия крипт и дефект эпителия крипт

маркерами хронического тонзиллита.

Гипертрофия миндалин развивается в результате хронической и рецидивирующей инфекции небных миндалин [14]. В гипертрофированных миндалинах увеличение количества Т- и В-лимфоцитов показало положительную корреляцию с количеством бактерий и размером миндалин [17]. Однако причина гипертрофии миндалин до сих пор не выяснена. Эпидемиологические исследования показали, что курение табака, аллергии и рецидивирующие респираторные инфекции могут быть связаны с временной или постоянной гипертрофией лимфоидной ткани [18].

Однако наличие миндалин размером стадии 1 у пациентов с хроническим тонзиллитом указывает на то, что хронический тонзиллит может также быть связан с атрофией небных миндалин. Чжан и соавт. [19] продемонстрировали, что гипертрофия миндалин была связана с увеличением размера лимфоидных фолликулов, но не их числа. Алаташ и Баба [20] определили, что гипертрофия миндалин связана с увеличением массы миндалин, диаметра фолликулов, площади и их числа.

Апоптоз является индикатором пролиферативной активности. В ткани с высокой клеточной пролиферацией апоптоз также должен быть увеличен. Увеличение количества лимфоцитов вследствие рецидивирующих инфекций ограничивается увеличением апоптоза в миндалинах. Как ожидалось, из-за антигенного стимулирования — увеличения пролиферации лимфоцитов — увеличивается цикл клеточной гибели, и значительное увеличение клеточного апоптоза в гипертрофированных миндалинах служит для ограничения или контроля клеточной гиперплазии. Однако мы обнаружили, что этот увеличенный апоптоз зависит от возраста и наблюдается только у пациентов старше 6 лет.

Утверждается, что бактериология гипертрофии миндалин может отличаться от таковой при хроническом тонзиллите [17]. Кельмович и соавт. [21] определили *Streptococcus pyogenes* как преобладающий микроорганизм при гипертрофии миндалин и *Staphylococcus aureus* как преобладающий микроорганизм при хроническом тонзиллите. Кун и соавт. [22] обнаружили, что *S. aureus* и *Haemophilus influenzae* чаще встречаются при гипертрофии миндалин, чем при хроническом тонзиллите, независимо от наличия рециди-

вируйущих инфекций.

Повторяющиеся стимулы со стороны патогенных агентов приводят к активации моноцитов и макрофагов. Вырабатываемые цитокины вызывают пролиферацию эндотелиальных клеток и фибробластов, помимо стимулирования иммунного ответа. Со временем иммунологически активная ткань заменяется фиброзной тканью. Таким образом, воспалительный процесс в миндалинах не всегда приводит к гипертрофии, иногда он заканчивается склероатрофией миндалин [23]. Из результатов данного исследования можно сделать вывод, что хронически инфицированные, но мелкие миндалины имеют низкое содержание лимфоидной ткани и высокое содержание фиброзной ткани, и, следовательно, должны иметь низкую апоптозу. Напротив, крупные миндалины должны иметь высокое содержание лимфоидной ткани, низкое содержание фиброзной ткани и, соответственно, высокую апоптозу. Несоответствия в размере миндалин и апоптозе могут быть связаны с текущими классификациями размера миндалин. Современные классификации размера миндалин, такие как классификация Фридмана [11], оценивают размер миндалин в медиальной части миндальных валиков относительно диаметра орофарингеального отверстия в корональной плоскости; размер миндалин, расположенных глубже миндальных валиков, и размер миндалин в сагиттальной плоскости не оцениваются. Таким образом, миндалина, расположенная глубоко в миндальной ямке, может быть на самом деле большой, но классифицированной как малая; а миндалина, расположенная поверхностно в миндальной ямке, может быть классифицирована как большая. Отсутствие статистической значимости различий в апоптозе в зависимости от размера миндалин может быть связано с неправильной классификацией. Это можно преодолеть, измеряя объем миндалин с помощью радиологических исследований или измеряя объем и вес миндалин после их экцизии.

Была установлена статистически значимая положительная корреляция между инфолликулярными и интерфолликулярными, интерфолликулярными и интраэпителиальными и субэпителиальными и интраэпителиальными микроотделами миндалин. Эта значимая положительная корреляция связана с близостью этих

микроотделов друг к другу в ткани миндалин. Антиген сначала контактирует с эпителием, и он представляется сначала интраэпителиальным лимфоцитам, затем субэпителиальным лимфоцитам; далее следуют интерфолликулярные и инфолликулярные лимфоциты. После стимуляции лимфоциты пролиферируют в ответ на антиген, и, следовательно, апоптоз также увеличивается. Донно и др. [24] указывают, что субэпителиальные В-клетки принадлежат подмножеству нециклирующих В-клеток и практически отсутствуют в периферической крови. Они не производят полиспецифические антитела и не проходят спонтанный апоптоз. Их наиболее яркая функция заключается в способности производить антитела IgM против антигенов второго типа, независимых от Т-клеток. Они участвуют в цепочке событий, необходимых для стимулирования пролиферации аллогенных Т-клеток в миндалинах.

Апоптоз эозинофилов снижен у пациентов с аллергической астмой и аллергическим ринитом, чтобы ограничить воспаление. Помимо эозинофилов, продолжительность жизни Т-лимфоцитов также увеличена при аллергическом воспалении. Таким образом, аллергия может оказывать влияние на апоптоз в миндалинах. Садехи и др. [25] утверждали, что аллергия и чувствительность к аллергенам являются факторами риска гипертрофии миндалин у детей. Кроме того, существуют исследования, которые показывают, что гипертрофия миндалин встречается чаще у детей с аллергиями [26,27].

Процент базофилов увеличен в гистологии гипертрофированных миндалин. Активация эндогенных эндонуклеаз тесно связана с апоптозом во многих клетках. Лопес и др. [7] определили значительное различие в активности эндонуклеаз между хроническим тонзиллитом и гипертрофией миндалин. IL-4, секретируемый базофилами, регулирует апоптотические эндонуклеазы и вызывает пролиферацию тканей миндалин. IL-4 предотвращает индукцию апоптоза Т-, В- и NK-клеток. При рецидивирующем тонзиллите эндонуклеазы активируются, и развивается лимфоидный апоптоз. Однако при гипертрофии миндалин базофилы иницируют хронический воспалительный процесс и ингибируют апоптоз [7]. Кроме того, Агрен и др. [28] определили повышенный уровень IL-4 при гипертрофии миндалин по сравне-

Таблица 1

Сравнение количества апоптотических клеток в зависимости от стадий миндалин (анализ дисперсии Краскала-Уоллиса).

Стадия	Среднее количество апоптотических клеток	W	Стандартное отклонение (SD)	Статистика
Стадия 1 (n = 6)	9,5	$\chi^2 = 3,96$	5,54	p = 0,266
Стадия 2 (n = 16)	12,88		7,29	
Стадия 3 (n = 13)	13,31		5,69	
Стадия 4 (n = 8)	12		2,14	

SD: Стандартное отклонение.

Таблица 2

Сравнение количества апоптотических клеток в группах хронического тонзиллита и гипертрофии миндалин (тест Манна-Уитни U).

Группы исследования	Среднее количество апоптотических клеток	W	Стандартное отклонение (SD)	Статистика
Хронический тонзиллит (n = 22)	11,95	Z = 1,355	6,90	p = 0,175
Гипертрофия миндалин (n = 21)	12,81		4,63	

SD: Стандартное отклонение.

Рис. 1.

Апоптоз в миндальной железе, стадия 1, TUNEL, увеличение 400х.

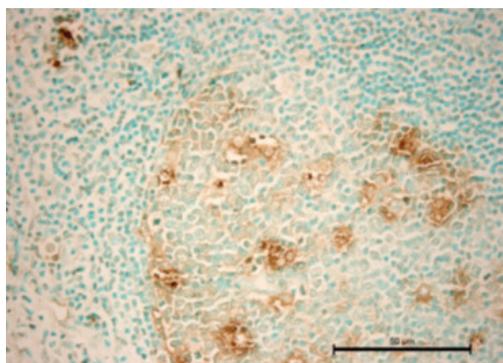


Рис. 2.

Апоптоз в миндальной железе, стадия 2, TUNEL, увеличение 400х.

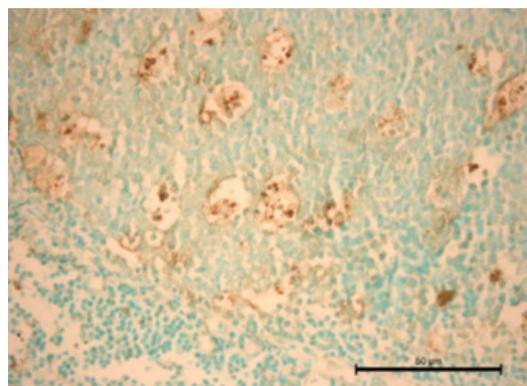


Рис. 3.

Апоптоз в миндальной железе, стадия 3, TUNEL, увеличение 400х.

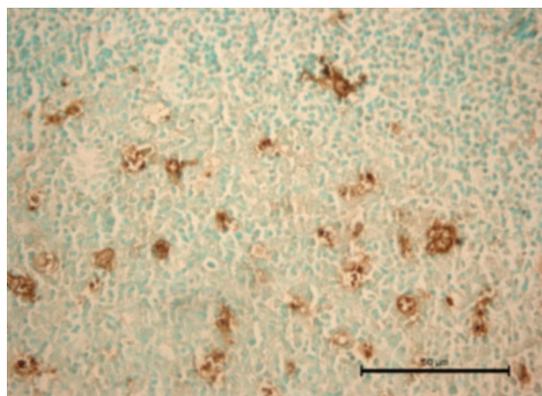
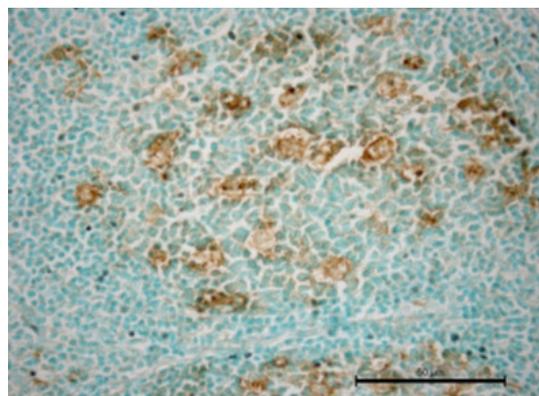


Рис. 4.

Апоптоз в миндальной железе, стадия 4, TUNEL, увеличение 400х.



нию с рецидивирующим тонзиллитом. Они также обнаружили увеличенное количество базофилов при гипертрофии миндалин по сравнению с группой рецидивирующего тонзиллита и гипертрофии миндалин. Таким образом, они пришли к выводу, что сниженный апоптоз при гипертрофии миндалин может быть связан с увеличением числа базофилов. Они выявили наименьшее количество базофилов в группе рецидивирующего тонзиллита. В нашем исследовании мы определили высокий уровень апоптоза в миндалинах на стадиях 2, 3 и 4 и наименьший уровень апоптоза на стадии 1.

Изменения метилирования ДНК изменяют многие биологические процессы, включая клеточный цикл и апоптоз, путем модификации экспрессии генов. Лопес-Гонсалес и др. [29] выявили повышенное гипометилирование у пациентов с гипертрофией миндалин по сравнению с пациентами с рецидивирующим тонзиллитом. Гипометилирование считается играющим роль в гипертрофии миндалин, изменяя экспрессию генов, связанных с клеточным циклом или апоптозом, или повышая уровень IL-4, секретируемого базофилами. Три вышеупомянутые работы [7,28,29] указывают на то, что апоптоз снижен при гипертрофии миндалин. Однако наши результаты показывают обратное: апоптоз увеличен при гипертрофии миндалин, чтобы сбалансировать клеточную гиперплазию. Различие в результатах может быть связано с тем, что Пациенты в вышеупомянутых исследованиях имеют увеличенные миндалины, но без рецидивирующих инфекций, в то время как у наших пациентов имеются и инфекции, и гипертрофия. Наличие рецидивирующей инфекции, похоже, стимулирует апоптоз лимфоидной ткани.

### Выводы

Апоптоз играет роль в балансировании пролиферации лимфоцитов в ткани миндалин. Для обеспечения лимфоидного гомеостаза клеточная смерть (апоптоз) должна увеличиваться при гипертрофии миндалин, где происходит пролиферация клеток. Апоптоз, по всей видимости, играет важную роль при гипертрофии или атрофии миндалин, поскольку гипертрофия миндалин развивается вторично вследствие лимфоидной гиперплазии. Связь между апоптозом и гипер-

трофией миндалин, кажется, зависит от возраста.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

### ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ И МАТЕРИАЛОВ

Все данные, полученные или проанализированные в ходе этого исследования, включены в настоящую опубликованную статью.

### ВКЛАД ОТДЕЛЬНЫХ АВТОРОВ

Все авторы внесли свой вклад в подготовку исследования и толкование его результатов, а также в подготовку последующих редакций. Все авторы прочитали и одобрили итоговый вариант рукописи.

### ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Были соблюдены все применимые международные, национальные и/или институциональные руководящие принципы по уходу за животными и их использованию.

### СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ

Не применимо.

### ПРИМЕЧАНИЕ ИЗДАТЕЛЯ

Журнал "Евразийский журнал оториноларингологии - хирургии головы и шеи" сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий по опубликованным картам и указаниям институциональной принадлежности.

Статья получена 20.09.2024 г.

Принята к публикации 25.09.2024 г.

### CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

### SOURCES OF FUNDING

The authors state that there is no external funding for the study.

### AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

All data generated or analysed during this study are included in this published article.

### AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the design and interpretation of the study and to further drafts. All authors read and approved the final manuscript.

#### **ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE**

All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed.

#### **CONSENT FOR PUBLICATION**

Not applicable.

#### **PUBLISHER'S NOTE**

Journal of "Eurasian Journal of Otorhinology - Head and Neck Surgery" remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

*Article received on 20.03.2025*

*Accepted for publication on 25.03.2025*

#### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Усовершенствование лечения больных с юношеской ангиофибромой носоглотки Г Лутфуллаев, Ш Кобилова, Ф Хамраев, Ф Асророва - *Стоматология*, 2015
2. Clinical and Morphological Characteristics of Benefits of the Nose and Paranasal Sinuses G Lutfullaev, N Safarova, U Nematov, S Kobilova - *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 2021
3. Exudative Otitis Media-Early Symptom of Junior Nasopharyngeal Angiofibroma G Lutfullaev, U Lutfullaev, S Kobilova, N Safarova - *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 2021
4. Lutfullaev, G. U., & Safarova, N. I. (2023). Plant Immunomodulators in the Treatment of Diseases of the Upper Respiratory Tract. *INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES*, 2(1), 128-132.
5. Lutfullaev, G. U., Fayzullaev, A. I., & Sh, K. S. (2023). Clinic and Diagnosis of Benign Tumors of the Laryngopharynx. *INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES*, 2(1), 115-118.
6. Лутфуллаев Г. У. Клиника, диагностика и современные методы лечения доброкачественных опухолей полости носа и придаточных пазух. Дис. к-та мед.наук. Ташкент, 2004 С. 65-85.
7. Лутфуллаев УЛ., Сафарова Н.И., Ким Н.А., Мухтарова Д.А. // Микрофлора гайморитов у больных с доброкачественными новообразованиями полости носа и гайморовой пазухи *Stomatologia*. Ташкент, 2015. № 3-4. С. 128-130.
8. Сафарова Н.И. Диагностика и лечение синуситов при доброкачественных новообразованиях носа и околоносовых пазух. Дис. к-та мед.наук. Ташкент, 2011 С. 3-7.
9. Lutfullaev, G. U. (2023). Characteristics of Auditory Dysfunction in Patients with Benign Neoplasms in Ent Practice. *INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES*, 2(6), 132-135.